



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Curso de Mestrado Integrado em Medicina
Trabalho Final de Curso

O papel do Exame Clínico da Mama como método de rastreio de Cancro da Mama

João Miguel Doutor Covas

Orientação Científica: Prof. Doutora Cristina Ribeiro Gomes
Instituto de Medicina Preventiva e Saúde Pública
Diretor: Prof. Doutor Vasco Maria

2015/2016

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, no contexto do curso de Mestrado Integrado em Medicina, realizada sob orientação científica da Prof. Doutora Cristina Ribeiro Gomes, Assistente da cadeira de Medicina Geral e Familiar, cujo responsável é o Prof. Doutor Vasco Maria.

Agradecimentos

À Prof. Doutora Cristina Ribeiro Gomes expresso o meu agradecimento por aceitar ser a orientadora deste trabalho final de Mestrado Integrado, bem como pelo auxílio e disponibilidade prestados, e pela sua contribuição e análise crítica ao longo da redação desta tese.

À minha família agradeço todo o apoio e sacrifícios que fizeram para que pudesse chegar até aqui. Mesmo à distância, sei que estão sempre ao meu lado, aconteça o que acontecer. E à minha namorada agradeço todo o apoio e força que me dá todos os dias, especialmente nos momentos mais difíceis. Sem vocês, nada disto teria sido possível.

Índice

Agradecimentos.....	3
Lista de Abreviaturas	5
Índice de Ilustrações	6
Resumo.....	7
Abstract.....	8
Introdução	9
<i>Guidelines</i> para o rastreio de Cancro da Mama – Análise Comparativa	9
Exame Clínico da Mama – A Evidência	12
Exame Clínico da Mama e Mamografia	13
Exame Clínico da Mama nos países em desenvolvimento.....	17
Dano e efeitos perversos do rastreio.....	20
Conclusões	23
Referências Bibliográficas:	24
Anexos	29
Anexo 1 - Lista de resumo dos estudos incluídos.....	30

Lista de Abreviaturas

CBE – *Clinical Breast Examination*, ou Exame Clínico da Mama

BSE – *Breast Self Examination*, ou Auto-Exame da Mama

USPSTF - *US Preventive Services Task Force*

CTFPHC - *Canadian Task Force on Preventive Health Care*

RACGP - *Royal Australian College of General Practitioners*

ACS - *American Cancer Society*

ACOG - *American College of Obstetricians and Gynecologists*

RCT – *Randomised Controlled Trial*, ou Ensaio Aleatorizado e Controlado

HIP – *Health Insurance Plan*

CNBSS - *Canadian National Breast Screening Study*

CBST – *Cairo Breast Screening Trial*

IC – Intervalo de confiança

NNI – *Number Needed to Invite*, ou número necessário para convidar

RR – Risco relativo

Índice de Ilustrações

Tabelas

Tabela 1. Comparação de Orientações para o Rastreio de Cancro da Mama. ***Página 10***

Tabela 2. Comparação preliminar de estadios nos grupos de rastreio e controlo no *Cairo Breast Screening Trial*. ***Página 19***

Figuras

Figura 1. Meta-análise do rastreio com mamografia e Exame Clínico da Mama. ***Página 16***

Figura 2. Meta-análise do rastreio apenas com mamografia e sem Exame Clínico da Mama. ***Página 16***

Figura 3. Tendências nas taxas de incidência de cancro da mama entre 1973-2006. ***Página 17***

Figura 4. Meta-análise de rastreio de cancro da mama por mamografia, Mortes por cancro da mama após Follow-up de 13 anos. ***Página 22***

Resumo

Background: O cancro da mama é uma importante causa de mortalidade e morbilidade na mulher. Para minimizar os efeitos da doença têm sido adotados programas de rastreio baseados na mamografia, exame clínico da mama e auto-exame da mama. No entanto, não existe consenso sobre a adequação destes meios, os critérios apropriados para a sua inclusão nos programas de rastreio, e a evidência da sua eficácia. **Objetivos:** Através deste trabalho pretende-se efetuar uma pesquisa bibliográfica sobre o papel do exame clínico da mama no rastreio do cancro da mama, nomeadamente a sua eficácia na deteção de cancro e na redução da mortalidade, o dano associado a este método e a sua adequação como método de rastreio, quer por si ou em conjunto com a mamografia. **Métodos:** Pesquisa bibliográfica na base de dados MEDLINE, utilizando os termos "Breast", "Breast Neoplasms", "Breast Cancer", "Screening", "Physical Examination", "Physical Exam", "Clinical Exam", "Clinical Examination" tanto individualmente como combinados, até Dezembro de 2015. As listas de referências de artigos individuais relevantes foram examinadas para artigos relevantes adicionais. Foram também pesquisadas as orientações de algumas das principais autoridades científicas que emitem recomendações sobre o rastreio de cancro da mama, nomeadamente a *US Preventive Services Task Force*, *American Cancer Society*, *American College of Obstetricians and Gynecologists*, *Canadian Task Force on Preventive Health Care* e *The Royal Australian College of General Practitioners*. **Conclusões:** A adição do Exame Clínico da Mama à mamografia não se traduz em melhorias nos *outcomes* em relação ao rastreio apenas com mamografia. Pelo contrário, a sua adição aos programas de rastreio leva a um aumento do dano associado, com um aumento das taxas de referenciação e de falsos positivos. Recomenda-se que o Exame Clínico da Mama não seja realizado como método de rastreio em países em que o rastreio por mamografia esteja disponível. No entanto, em países onde o exame clínico da mama é o único método disponível de rastreio, este tem uma boa aceitação por parte das mulheres, e a evidência mostra que é eficaz na deteção precoce e *downstaging* do cancro da mama. No entanto está por comprovar se esta alteração se traduz numa melhoria da mortalidade e morbilidade, e qual o dano associado à intervenção, pelo que continua a ser necessário esperar pelos resultados de *follow-up* dos ensaios em curso para retirar conclusões sobre a sua eficácia como método de rastreio de cancro da mama.

Palavras-Chave: Cancro da Mama, Rastreio Oncológico, Exame Clínico da Mama, Mamografia, Auto-Exame da Mama.

Abstract

Background: Breast Cancer is an important cause of death and morbidity in women. To minimize the effects of the disease there have been adopted screening programs based on mammography, clinical breast examination and breast self examination. However, there is no consensus about the adequacy of these methods, the appropriate criteria for their inclusion in the screening programs, and the evidence of their effectiveness. **Objectives:** Through this work it is intended to make a literature review on the role of clinical breast examination in breast cancer screening, including its effectiveness in cancer detection and mortality reduction, the harms associated with this method, and its appropriateness as a screening method, either by itself or in conjunction with mammography. **Methods:** Literature search in the MEDLINE database using the terms "Breast", "Breast Neoplasms", "Breast Cancer", "Screening", "Physical Examination", "Physical Exam", "Clinical Exam", "Clinical Examination", either individually or in combination, up to December 2015. The reference lists of relevant individual articles were examined for additional relevant articles. Guidelines of some of the leading scientific authorities issuing recommendations on breast cancer screening were also searched, particularly the US Preventive Services Task Force, American Cancer Society, American College of Obstetricians and Gynecologists, Canadian Task Force on Preventive Health Care and The Royal Australian College of General Practitioners. **Conclusions:** The addition of Clinical Breast Examination to mammography does not translate into improvements in outcomes in relation to screening with mammography only. On the contrary, its addition to screening programs leads to an increase of the harm associated, with an increase in referrals and false positive rates. It is recommended that Clinical Breast Examination should not be performed as a screening method in countries where screening by mammography is available. However, in countries where clinical breast examination is the only available method of screening, it is well accepted by women, and the evidence shows that it is effective in early detection and downstaging of breast cancer. However, it remains to be proven if this change is reflected in an improvement of mortality and morbidity, and what is the harm associated with the intervention, so it is still necessary to wait for the follow-up results of ongoing trials to draw conclusions about its effectiveness as a breast cancer screening method.

Keywords: Breast Cancer, Cancer Screening, Clinical Breast Examination, Mammography, Breast Self Examination

Introdução

O cancro da mama é de longe a causa mais frequente de cancro na mulher, com 1,38 milhões de novos casos diagnosticados (23% dos cancros diagnosticados na mulher, 10,9% do total), e a principal causa de morte por cancro na mulher em 2008¹. Na Europa foram estimados 464,000 casos e 131,000 mortes em 2012² e em Portugal foram contabilizadas 1546 mortes e uma incidência de 82,4 casos por 100,000 mulheres em 2011³.

A adoção de medidas de prevenção secundária através da implementação de programas de rastreio populacional é amplamente recomendada para reduzir a mortalidade devido a cancro da mama⁴. Apesar de alguma controvérsia sobre quais os meios de rastreio que devem ser utilizados, com que frequência, quem deve ser rastreado, e o dano potencial causado pela intervenção, a mamografia, o exame clínico da mama e o auto-exame da mama são frequentemente usados nos cuidados de saúde primários como métodos de rastreio de cancro da mama⁵.

Existem, contudo, contradições entre as diferentes organizações e sociedades internacionais sobre o papel do auto-exame da mama e do exame clínico da mama⁶, nomeadamente por falta de evidência que suporte o seu efeito na redução da mortalidade no cancro da mama, ou do potencial dano causado.

No entanto, em países em que o cancro da mama é diagnosticado em fases avançadas e com difícil acesso a mamografia, o exame clínico da mama poderia contribuir para a diminuição da mortalidade por cancro da mama⁷.

Guidelines para o rastreio de Cancro da Mama – Análise Comparativa

Os programas de rastreio de cancro da mama não reúnem consenso entre as sociedades científicas internacionais. Essas divergências são evidentes na Tabela 1, onde estão representadas diferentes orientações de algumas das principais sociedades científicas que emitem recomendações sobre o rastreio de cancro da mama. As diferenças estendem-se não só em relação aos meios a utilizar, como também aos critérios de inclusão e a frequência com que o rastreio deve ser efetuado.

A mamografia é amplamente recomendada como principal método a utilizar. Existem, no entanto, inconsistências significativas em relação à idade recomendada para a

inclusão nos programas. A maioria das recomendações, nomeadamente da *US Preventive Services Task Force (USPSTF)*, *Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)* e *Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)* recomenda o início do rastreio por mamografia aos 50 anos, com uma frequência de 2 a 3 anos. No entanto o seu início entre os 40-49 anos, embora não recomendado, pode ser efetuado tendo em conta o contexto individual do paciente e os seus valores em relação aos potenciais benefícios e riscos da mamografia^{8,9,10}. A *American Cancer Society (ACS)* reviu recentemente as suas recomendações, alterando a idade inicial de 40 para 45 anos^{11,12}, inicialmente com uma periodicidade anual, e após os 55 anos a cada 2 anos. A *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* recomenda o seu início aos 40 anos, com uma periodicidade anual¹³.

	Mamografia	Exame Clínico	
		da Mama (CBE)	Auto Exame da Mama (BSE)
<i>American Cancer Society</i> ¹¹	>45 anos anualmente; >55 anos a cada 2 anos	Não recomendado	Evidência Insuficiente
<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i> ¹³	>40 anos anualmente	20-39 anos a cada 1-3 anos; >40 anos anualmente	Considerar em pacientes de alto risco
<i>US Preventive Services Task Force</i> ⁸	50-74 anos a cada 2 anos	Evidência Insuficiente	Não Recomendado
<i>Canadian Task Force on Preventive Health Care</i> ⁹	50-74 anos a cada 2-3 anos	Não Recomendado	Não Recomendado
<i>The Royal Australian College of General Practitioners</i> ¹⁰	50-69 anos a cada 2 anos	Evidência Insuficiente	Não Recomendado

Tabela 1 - Comparação de Orientações para o Rastreio de Cancro da Mama

Em relação ao Exame Clínico da Mama (*Clinical Breast Examination*, ou *CBE*), as inconsistências são ainda maiores. Duas Sociedades (*ACS* e *CTFPHC*) não recomendam a sua realização, outras duas (*USPSTF* e *RACGP*) não fazem recomendação por não haver evidência suficiente para recomendar ou não recomendar a *CBE*, e apenas a

ACOG recomenda a sua realização. A *ACS* reviu a sua posição, que nas suas *guidelines* de 2003 era a de efetuar a CBE em mulheres a partir dos 20 anos com periodicidade de pelo menos 3 em 3 anos, e em mulheres a partir dos 40 anos, anualmente¹². Nas novas recomendações de 2015¹¹, não só é eliminada a recomendação para a sua realização, como se acrescenta uma recomendação para não efetuar CBE, uma vez que segundo a *ACS* não existe evidência sobre o benefício da CBE sozinha ou em conjunto com mamografia, e que existe evidência de que a adição de CBE à mamografia aumenta a taxa de falsos positivos. Apesar de haver evidência de que a adição de CBE resulta num aumento de 2-6% na deteção de tumores da mama em relação à mamografia, não existe evidência de que este aumento no diagnóstico leve à melhoria dos *outcomes*. A *CTFPHC* também recomenda a não execução de CBE uma vez que não existe evidência da redução de mortalidade por cancro da mama ou por outras causas atribuível à realização de CBE.⁹ A *USPSTF* considera que existe evidência insuficiente para fazer uma recomendação. No entanto reconhece o potencial para detetar uma proporção substancial de cancros da mama em contextos em que é o único método de rastreio disponível. Por outro lado, reconhece que a adição de CBE pode aumentar a taxa de falsos positivos e pode ter um custo de oportunidade pelos clínicos durante o encontro com o paciente.⁸ A *RACGP* também não faz qualquer recomendação por falta de evidência sobre o benefício da CBE, considerando que são necessários mais estudos aleatorizados e controlados para emitir uma recomendação.¹⁰ A única entidade a emitir uma recomendação para a realização de CBE é a *ACOG*, que mantém a recomendação de efetuar a CBE em mulheres a partir dos 20 anos com periodicidade de pelo menos 3 em 3 anos, e em mulheres a partir dos 40 anos, anualmente.¹³ Esta recomendação é igual à recomendação da *ACS* de 2003, que foi entretanto revista nas novas *guidelines* de 2015 como referido anteriormente. Uma vez que a recomendação da *ACOG* é datada de 2011, é espectável que possa a sofrer alterações numa posterior revisão.

Em relação ao Auto-Exame da Mama (BSE), a maioria das sociedades (*USPSTF*, *CTFPHC*, *RACGP*) não recomenda o ensino nem o incentivo para a sua realização por haver evidência de que não existe benefício nos *outcomes* de cancro da mama^{8,9,10}. A *ACS* não emite recomendação por não haver evidência sobre o seu benefício ou risco¹¹. A única entidade a recomendar a sua realização é a *ACOG*, mas apenas de acordo com o contexto individual do paciente, o seu perfil de risco e os seus valores em relação ao rastreio¹³.

Algumas sociedades (*ACS*, *ACOG*) sugerem uma alternativa ao Auto-Exame da Mama, denominada *Breast Self-Awareness* (ou consciencialização da mama), na qual as mulheres são encorajadas a terem atenção especial a quaisquer alterações na mama, mas não existe nenhuma recomendação formal nem qualquer estudo que suporte a sua realização.

Importa referir que a *USPSTF* tem em discussão um *Draft* de alteração das suas recomendações de 2009 acerca do rastreio de cancro da mama. No entanto, este não foi incluído uma vez que ainda não se encontra na sua versão final, e a informação pública disponível pode sofrer alterações substanciais até ao lançamento das recomendações definitivas.

Exame Clínico da Mama – A Evidência

A eficácia do exame clínico da mama na redução de mortalidade por cancro da mama nunca foi confirmada por estudos controlados e aleatorizados. A evidência indireta existente é resultado de ensaios aleatorizados de rastreios de cancro da mama e estudos observacionais.

O primeiro RCT de rastreio do cancro da mama que revelou eficácia significativa do rastreio foi o *Health Insurance Plan (HIP)*¹⁴ de 1963, que estudou cerca de 60,000 mulheres entre os 40 e 64 anos da zona de Nova Iorque usando uma combinação de mamografia e Exame Clínico da Mama, que resultou numa redução de 25% na mortalidade por cancro da mama ao fim de 18 anos.

Outro ensaio aleatorizado e controlado de rastreio de cancro da mama¹⁵, realizado em Edimburgo entre 1978 e 1985, estudou 54,654 mulheres entre os 45 e 64 anos. No grupo de rastreio foram efetuados exames clínicos da mama anualmente e mamografia a cada 2 anos, enquanto o grupo de controlo não fez qualquer intervenção. Ao fim de 14 anos o grupo de rastreio revelou uma redução da mortalidade ajustada de cerca de 29%.

Em 1980 o *Canadian National Breast Screening Study (CNBSS)*¹⁶, um estudo aleatorizado de rastreio de cancro da mama, estudou 89,835 mulheres Canadianas. Estas foram divididas por idade, entre os 40-49, e os 50-59 anos. No grupo de mulheres entre os 40-49 anos, estas foram aleatoriamente distribuídas entre o grupo de rastreio, que efetuou mamografia e exame clínico da mama anuais durante 5 anos, e o grupo de controlo que apenas efetuou um único exame clínico no início do estudo e teve

tratamento normal na comunidade. No grupo de mulheres entre os 50-59 anos, estas foram aleatoriamente distribuídas entre o grupo de rastreio, que efetuou mamografia e exame clínico da mama anuais durante 5 anos, e o grupo de controlo que apenas efetuou exames clínicos da mama anuais. Ao fim de 25 anos de *follow-up* o grupo de rastreio anual com mamografia e CBE não mostrou melhoria na mortalidade por cancro da mama em relação ao grupo de controlo, composto por CBE (50-59 anos) ou cuidados habituais (40-49 anos). Ou seja, no grupo entre os 50-59 anos, o rastreio com exame clínico da mama teve o mesmo efeito na mortalidade do que a mamografia ao fim de 25 anos.

Para além disso, 22% dos tumores diagnosticados por mamografia foram resultado de um sobrediagnóstico.

Vários estudos revelam que a sensibilidade do exame clínico da mama ronda os 40 a 69%, com a especificidade a rondar os 88 a 99%.⁸ Estes resultados são confirmados por um estudo de *cohort* retrospectivo que analisou dados de 752,081 mulheres com mais de 40 anos e sujeitas a exame clínico da mama, e que revelou uma sensibilidade de 58,8%, uma especificidade de 93,4% e um valor preditivo positivo de 4,3%.¹⁷

Exame Clínico da Mama e Mamografia

A contribuição do exame clínico da mama para o rastreio por mamografia foi avaliado por um estudo de 2003¹⁸ que seguiu 300,303 mulheres entre os 50-69 anos que foram rastreadas com uma combinação de mamografia e exame clínico da mama, e foram separadas de acordo com o modo de deteção de tumor em 3 grupos: combinação de mamografia e exame clínico da mama, apenas mamografia, ou apenas exame clínico da mama.

Os resultados do estudo revelaram um aumento na taxa de deteção de tumores de 5 a 8% com a combinação do exame clínico da mama com a mamografia, em relação ao rastreio apenas com mamografia. No entanto, os tumores detetados por CBE eram na sua maioria invasivos, de maiores dimensões médias, e com maior envolvimento linfático. Quando são considerados apenas os tumores invasivos pequenos, as taxas de deteção foram superiores em 2 a 6% com mamografia e CBE em relação ao rastreio apenas com mamografia. No entanto, apesar do aumento modesto nas taxas de deteção

de tumores, houve um aumento de 40 a 50% nas taxas de referenciação, ou seja, levou a uma sobre-referenciação em relação aos níveis desejáveis para um programa de rastreio, que deve maximizar as taxas de deteção de tumores, minimizando as taxas de referenciação.

Entre os cancros da mama detetados por CBE 83,6 a 88,6% foram também detetados por mamografia. Ou seja, entre 11,4 e 16,4% dos tumores palpáveis não são detetados por mamografia. Entre os tumores detetados por mamografia, apenas 31,7 a 37,2% foram também detetados por CBE. Estes valores implicam que, caso os rastreios adotassem a CBE em alternativa à mamografia, iriam falhar a deteção de 41 cancros por 10,000 rastreios e 31 cancros invasivos por 100,000 rastreios, ou seja, a CBE falharia a deteção de 61,9% dos cancros (57% dos invasivos).

Estes dados entram em aparente conflito com as conclusões apresentados pelo *CNBSS*¹⁶, estudo que não apresentou qualquer diferença significativa de mortalidade entre o rastreio com mamografia em relação a rastreio apenas com exame clínico da mama. Uma potencial explicação para esta diferença seria se uma grande proporção dos cancros detetados por mamografia tivessem um bom prognóstico e, portanto, não teriam qualquer benefício na redução da mortalidade com a deteção por mamografia em relação ao rastreio apenas com exame clínico da mama. De facto, a mamografia detetou uma grande proporção de tumores *in situ*, e de tumores invasivos pequenos e sem envolvimento nodal. A história natural dos carcinomas ductais *in situ* é ainda desconhecida em grande parte, no entanto, é considerado um percussor de cancro da mama invasivo, sendo que se deixado sem tratamento irá evoluir para carcinoma invasivo em cerca de 35% dos casos ao fim de 10 anos¹⁸. No entanto, o valor do rastreio do carcinoma ductal *in situ* é ainda controverso, podendo ser esta uma das razões para a aparente divergência entre os estudos, e a explicação pela qual a diferença de valores na taxa de deteção de tumores por rastreio com mamografia e por CBE (no caso deste estudo, a CBE não detetou 61,9% dos tumores) não leva a uma diferença significativa na mortalidade a médio e longo prazo¹⁶.

Num estudo de 2005¹⁹ que seguiu 61,688 mulheres com idades superiores a 40 anos e que foram rastreadas com mamografia e exame clínico da mama. O estudo revelou um aumento da sensibilidade com a adição de CBE, de 78% para 82%, o que levou a um aumento na deteção de cancros invasivos a mama em 4%. A sensibilidade aumentou em 6,8% nas mulheres entre os 50-59 anos, e 1,8 entre os 60-69 anos, sendo que o

incremento na sensibilidade em relação à mamografia é superior em mulheres com maior densidade mamária.

No entanto, estes aumentos na sensibilidade levaram a uma diminuição de 1-3% na especificidade, e uma diminuição de 8-35% no valor preditivo positivo. Estes efeitos também foram superiores em mulheres com maior densidade mamária e menor idade, ou seja, são estas que têm um risco superior de dano associado ao rastreio, com um aumento da taxa de falsos positivos, biopsias, intervenções desnecessárias, e ansiedade e morbidade associadas.

Outro estudo de 2009²⁰ seguiu 290,230 mulheres entre os 50-69 anos que foram rastreadas em dois grupos de acordo com o programa de rastreio dos centros de tratamento a que pertenciam: combinação de mamografia e exame clínico, ou apenas mamografia. Os resultados mostraram um aumento da sensibilidade e taxas de detecção de cancro associados à adição de CBE ao rastreio por mamografia. A sensibilidade da combinação de mamografia e CBE nos rastreios iniciais foi de 94,6-94,9% contra 88,6% apenas por mamografia, e 91,7-94,9% contra 85,3% nos rastreios subsequentes. No entanto, houve também um aumento da taxa de referência e de falsos positivos. A taxa de falsos positivos nos rastreios iniciais foi de 12,4-12,5% no grupo com CBE contra 7,4% apenas com mamografia, e de 6,3-8,3% contra 5,4% nos rastreios subsequentes.

Uma recente meta-análise²¹ analisou RCTs em que o rastreio era efetuado apenas por mamografia, em comparação com RCTs em que o rastreio era efetuado com mamografia e exame clínico da mama. Foram incluídos 3 estudos em que foi usada a combinação de mamografia e CBE, já aqui referidos e analisados: O *HIP* de Nova Iorque¹⁴, o estudo de Edingurgo¹⁵, e o *CNBSS I* (mulheres entre 40-49 anos)¹⁶. Os estudos que avaliaram o efeito do rastreio apenas por mamografia foram: O estudo de Malmö²², o estudo *CNBSS II* (mulheres entre os 50-59 anos)¹⁶, o “*Swedish Two-county Trial*”²³, o estudo de Estocolmo²⁴, o estudo de Gotemburgo²⁵, e o “*UK Age Trial*”²⁶. A análise revelou que o risco relativo do rastreio com mamografia em mulheres entre 40-64 anos é de 0.75 (95% Intervalo de confiança, 0.67-0.83), comparando com um risco relativo para a combinação de mamografia com CBE de 0.87 (95% IC, 0.77-0.98). O NNI (número necessário para convidar) para evitar uma morte por cancro da mama foi consistentemente inferior no grupo de rastreio com mamografia do que no grupo de rastreio combinado, sendo que em ambos os grupos o grupo de mulheres entre os 40-49

anos teve NNI superiores, o que sugere que as mulheres com mais de 50 anos têm um potencial de benefício superior do que as restantes.

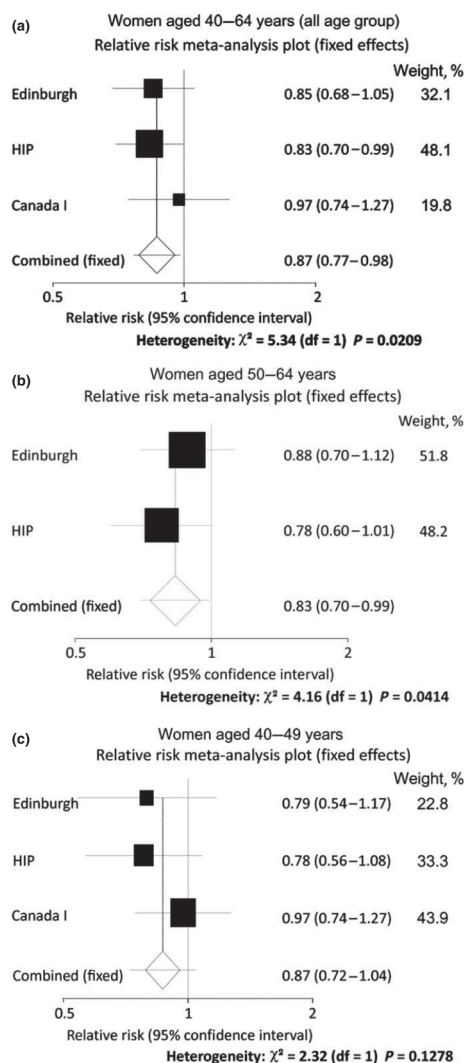


Figura 1 - Meta-análise do rastreio com mamografia e Exame Clínico da Mama.

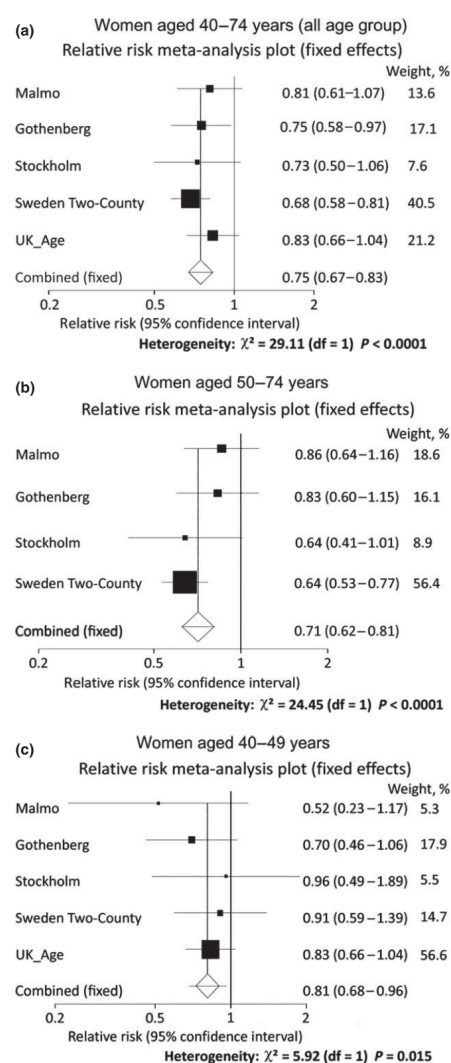


Figura 2 - Meta-análise do rastreio apenas com mamografia e sem Exame Clínico da Mama.

Adaptado de Hamashima C, Ohta K, Kasahara Y, et al. A meta-analysis of mammographic screening with and without clinical breast examination. *Cancer Sci* [Internet] 2015;106(7):812–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cas.12693>

Exame Clínico da Mama nos países em desenvolvimento

Nos países em desenvolvimento os recursos disponíveis para o diagnóstico e tratamento do cancro da mama são escassos, sendo a grande maioria dos cancros da mama detetados em estádios avançados. Este facto deve-se a uma conjugação de fatores que dificultam a deteção precoce dos tumores da mama, nomeadamente a inexistência ou ineficácia de programas de rastreio, a dificuldade de acesso aos cuidados de saúde e aos meios de tratamento adequados e uma má adesão da população por questões culturais ou deficiente educação para a saúde. No entanto, mesmo com recursos limitados, o tratamento do cancro da mama localizado apresenta uma sobrevivência de 60% ao fim de 5 anos após o diagnóstico.²⁷

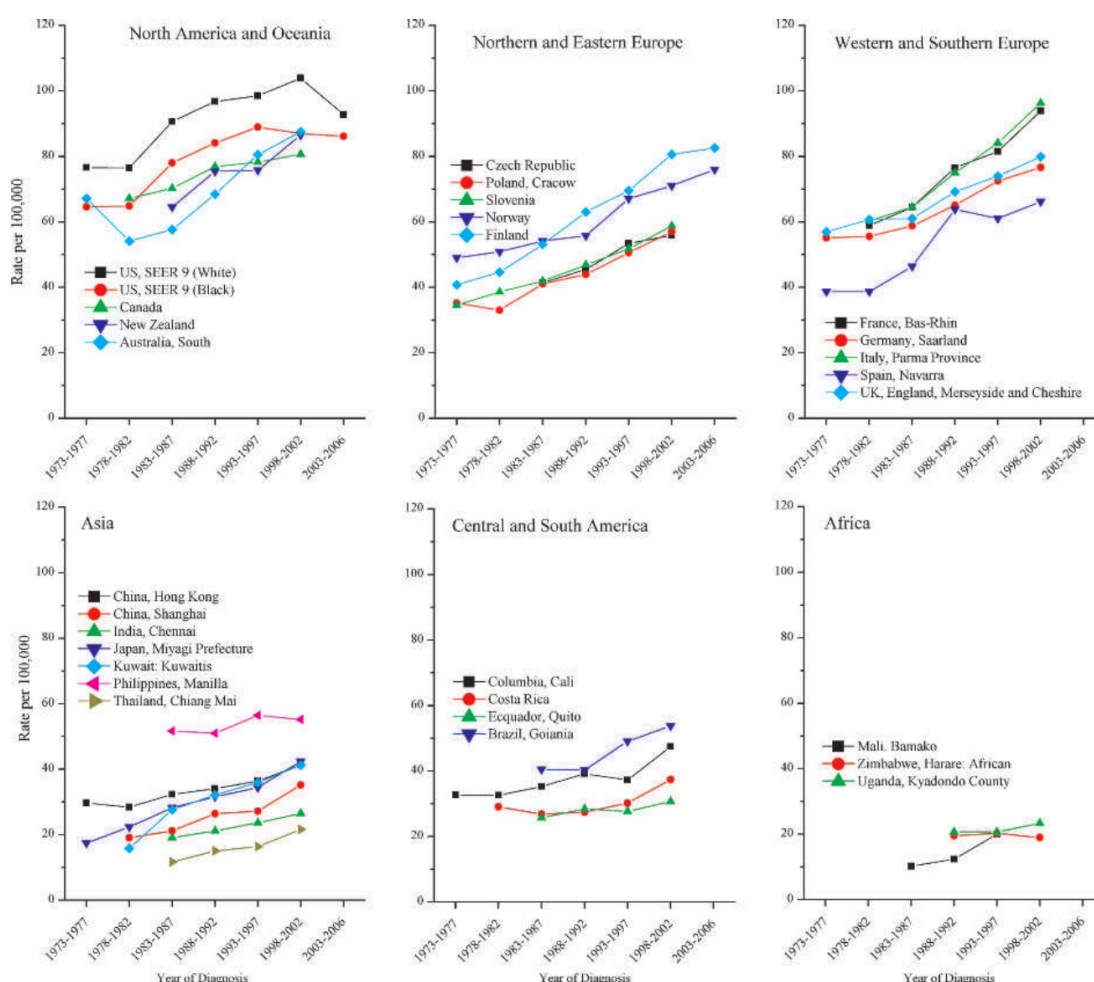


Figura 3 - - Tendências nas taxas de incidência de cancro da mama entre 1973-2006.

Adaptado de Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global Patterns of Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet] 2010;19(8):1893-907. Disponível em: <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1055-9965.EPI-10-0437>

Para além disso as taxas de incidência e mortalidade por cancro da mama têm vindo a aumentar nos países em desenvolvimento, nomeadamente nos países da Europa de Leste, Asia, América latina e África, devido a alterações de estilo de vida relacionadas com a ocidentalização, nomeadamente alterações na dieta, gravidez tardia, diminuição do número de filhos, sedentarismo e obesidade.²⁸

Por estas razões, o benefício potencial do exame clínico da mama enquanto método de rastreio com menores exigências tecnológicas e que pode ser efetuado no contexto dos cuidados de saúde primários tem levado vários grupos ao estudo da efetividade deste método como a principal modalidade de rastreio, em oposição ao modelo de rastreio adotado pelos países desenvolvidos baseado principalmente na mamografia.

Em 2005 o *Cairo Breast Screening Trial* (CBST)²⁹, um estudo populacional de rastreio de cancro da mama avaliou a eficácia do exame clínico da mama como principal meio de rastreio nos cuidados de saúde primários. Na fase I do estudo, não aleatorizada, 4116 mulheres entre os 40-69 anos foram convidadas a apresentarem-se nos centros de cuidados primários para examinação, das quais 60% participou. Destas, foram detetadas alterações em 291, e 236 (82%) apresentaram-se no hospital para diagnóstico. 20 mulheres (8/1000) foram diagnosticadas com cancro da mama.

Na fase II do estudo, as mulheres foram separadas em 2 grupos por aleatorização de *clusters*. No grupo A, o grupo de rastreio ativo, 1924 mulheres foram convidadas a efetuar o exame clínico da mama, com uma aceitação de 83%. Destas, 63 tinham alterações e 54 (83%) apresentaram-se no hospital para diagnóstico, e 3 foram diagnosticadas com cancro da mama (1.8/1000). As mulheres no grupo B, o grupo de controlo, recebeu apenas educação para a saúde. Um ano depois foram contactadas por assistentes sociais, e 7 foram identificadas como tendo desenvolvido cancro da mama, 2 anos depois da fase I (1.8/1000/ano). Apesar do follow-up ainda não ter terminado, parece ter havido uma boa aceitação por parte das mulheres em relação ao rastreio, e foi conseguido uma alteração de estágio com o rastreio por CBE³⁰ (Tabela 2). No entanto, está por comprovar se esta alteração no estágio causado pela deteção precoce no rastreio se traduz numa melhoria da mortalidade a médio-longo prazo.

Em 2006 foi publicado um estudo das Filipinas³¹ com os mesmos objetivos, avaliando mulheres entre os 35-64 anos, sendo que no grupo de rastreio foi efetuado exame clínico da mama, e no grupo de controlo não foi efetuada qualquer intervenção ativa. No entanto, o estudo foi descontinuado devido à baixa adesão ao *follow-up*, o que não permitiu resultados fiáveis.

Em 2010 um outro estudo aleatorizado por *cluster* em Mumbai³², iniciado em 1998, usou rastreio com CBE a cada 2 anos no grupo de rastreio, e apenas educação para a saúde no grupo de controlo, com 75,360 e 76,178 mulheres entre os 35 e 64 anos respetivamente. Após 3 rondas de rastreio, houve um aumento no número de cancro da mama em estádios iniciais diagnosticados no grupo de rastreio comparando com o grupo de controlo (78 e 38 respetivamente), com números semelhantes de cancro da mama em estádios avançados (47 e 49 respetivamente). No entanto, este efeito de *downstaging* não se traduziu em melhorias na mortalidade, tendo mesmo havido maior mortalidade no grupo de rastreio em relação ao grupo de controlo (17,6% e 11,49% respetivamente). Esta diferença poderá ser explicada por um atraso ou mau controlo dos reportes de mortes no grupo de controlo, subestimando portanto a mortalidade deste grupo em relação ao grupo de rastreio. No entanto, a diferença de mortalidade não é estatisticamente significativa, o que se espera irá mudar com a continuação do *follow-up*.

	Screen, %	Control, %
Stage I	30	8
Stage II	43	18
Stage III	20	44
Stage IV	7	30

Tabela 2 - Comparação preliminar de estádios nos grupos de rastreio e controlo no Cairo Breast Screening Trial.

Adaptado de Miller AB. *Practical Applications for Clinical Breast Examination (CBE) and Breast Self-Examination (BSE) in Screening and Early Detection of Breast Cancer. Breast Care (Basel) [Internet] 2008;3(1):17–20. Available from:*

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2931013&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Em 2011, outro estudo aleatorizado por *cluster* na Índia³³, iniciado em 2006, estudou o efeito do rastreio com CBE trianual no grupo de rastreio, em oposição ao grupo de controlo sem qualquer intervenção ativa, em 115,652 mulheres entre os 30 e 69 anos. Após a primeira ronda de rastreio a intervenção com CBE apresentou uma sensibilidade de 51,7%, especificidade de 94,3%, uma taxa de falsos positivos de 5,7% e um valor preditivo positivo de 1%. Mais uma vez houve um número substancialmente mais elevado de cancro da mama em estádios iniciais diagnosticados no grupo de rastreio

em relação ao grupo de controlo, como aconteceu nos estudos do Cairo e Mumbai. No entanto, mais uma vez, está por comprovar se esse efeito poderá levar a uma redução da mortalidade e incidência de cancro da mama em estadios avançados, ou se representa apenas sobrediagnóstico.

Recentemente um outro estudo aleatorizado de 2015 no Irão³⁴ estudou o efeito de rastreio anual com CBE e Auto-exame da mama (BSE), em comparação com um grupo de controlo sem qualquer intervenção ativa, em 12,660 mulheres entre os 35 e 64 anos. Após 5 anos de *follow-up* houve um aumento na deteção de cancros da mama no grupo de rastreio em relação ao controlo (31 e 13 casos respetivamente), o que se traduz numa incidência de 49,4 e 20,6 por 100,000 respetivamente. Dos tumores detetados no grupo de rastreio, 51,5% foram detetados primariamente por CBE e 48,5% por BSE. A sensibilidade foi de 54% e a especificidade de 94%. No entanto, o *follow-up* ainda continua de modo a avaliar o efeito na mortalidade a médio prazo.

Dano e efeitos perversos do rastreio

Os rastreios oncológicos, apesar do seu potencial na redução da mortalidade e morbilidade associada ao cancro, podem ter inúmeros efeitos perversos. O dano associado ao rastreio pode ser somático ou psicossocial, e pode ser resultado de intervenções desnecessárias ou excessivas associadas a falsos positivos, sobrediagnóstico e sobretratamento. O risco é potenciado pelo facto de os programas de rastreio serem direccionados a indivíduos saudáveis, pelo que os benefícios do rastreio devem ser significativos e devem superar os potenciais riscos relacionados com o rastreio. No entanto, poucos ensaios clínicos de rastreios oncológicos quantificam o dano associado à intervenção, nomeadamente a taxa de falsos positivos e de sobrediagnóstico (4% e 7% respetivamente).³⁵

O dano associado ao rastreio de cancro da mama tem sido alvo de grande debate, potenciado pela crescente evidência de que pode haver benefício reduzido na mortalidade e morbilidade a médio e longo prazo associado ao rastreio com mamografia.

Uma revisão sistemática recente da *Cochrane*³⁶ analisou 8 ensaios aleatorizados de rastreio de cancro da mama por mamografia. Destes, um foi excluído por a

aleatorização ter falhado na produção de grupos comparáveis, 4 ensaios foram avaliados como tendo aleatorização sub-ótima, e apenas 3 tinha aleatorização adequada. Os resultados mostraram que o grupo de ensaios com aleatorização adequada não mostraram redução de mortalidade por cancro da mama estatisticamente significativa ao fim de 13 anos (risco relativo 0.9, 95% IC, 0.79 a 1.02), apesar de o conjunto dos 7 ensaios mostrar uma redução estatisticamente significativa, com RR de 0.81 (95% IC, 0.74 a 0.87). No entanto, o número total de tumorectomias e mastectomias foram significativamente maiores nos grupos rastreados, com RR 1.31 (95% IC, 1.22 a 1.42).

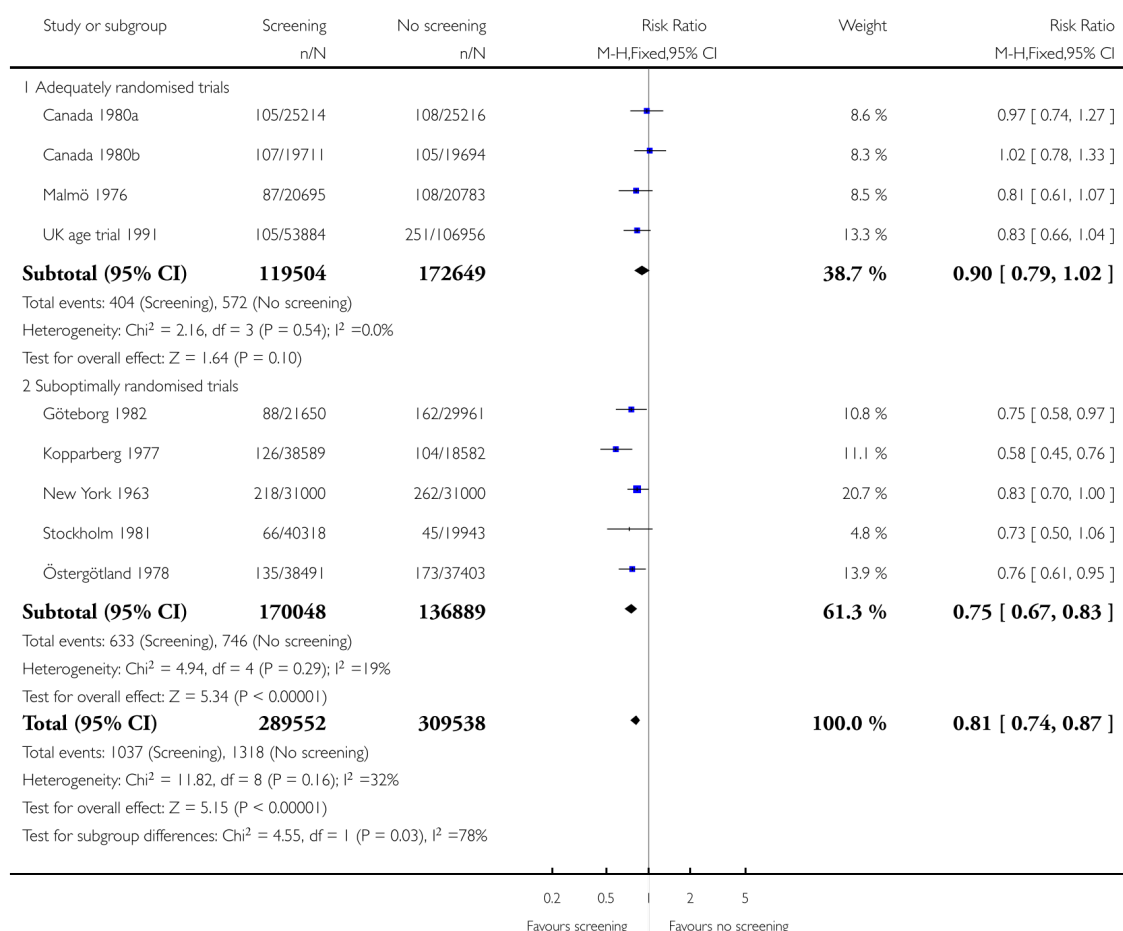


Figura 4 – Meta-análise de rastreio de cancro da mama por mamografia, Mortes por cancro da mama após Follow-up de 13 anos.

Adaptado de Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane database Syst Rev [Internet] 2013 [cited 2015 Jul 6];6:CD001877. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23737396>

Os autores concluem que, mesmo que a redução de mortalidade associada ao rastreio seja cerca de 15%, com um sobrediagnóstico e sobretratamento de 30%, por cada 2000 mulheres convidadas para rastreio durante 10 anos, apenas uma mulher evitará a morte por cancro da mama, 10 mulheres saudáveis serão diagnosticadas e tratadas desnecessariamente, e 200 serão submetidas ao stress e ansiedade causados por achados falsos positivos.

Esta evidência, apesar de referente ao rastreio de cancro da mama por mamografia, é importante pois permite retirar informação indireta sobre o rastreio por outros métodos, nomeadamente através do exame clínico da mama. Em relação ao CBE, importa distinguir duas dimensões distintas: o dano da associação de CBE à mamografia, mais frequente nos países desenvolvidos, e o dano associado ao rastreio com CBE quando este é o único método de rastreio disponível, comum nos países em desenvolvimento.

Em relação à adição de CBE à mamografia nos programas de rastreio de cancro da mama a evidência parece sugerir que esta resulta num aumento da sensibilidade, à custa de uma redução de especificidade e do valor preditivo positivo, e consequentemente o aumento da taxa de referenciação e taxa de falsos-positivos.^{18,19,20} Estes efeitos traduzem-se num aumento significativo do risco relativo associado ao rastreio com a associação de CBE, de 0.75 (95% IC, 0.67-0.83), para 0.87 (95% IC, 0.77-0.98).²¹

Em relação ao dano relacionado com o rastreio exclusivamente com CBE, apenas um ensaio analisado apresentou resultados para a taxa de falsos-positivos, e nenhum apresentou dados para o sobrediagnóstico. O estudo Indiano³³ que estudou a taxa de falsos positivos apresentou uma taxa de 5,7% e um valor preditivo positivo de 1% após a primeira ronda de rastreio, valores que não estão dentro daquilo que seria o adequado para um programa de rastreio populacional.

Conclusões

A evidência disponível sobre o papel do exame clínico da mama no rastreio de cancro da mama permite retirar algumas conclusões.

Por um lado, a adição da CBE à mamografia, método bastante utilizado na prática clínica dos cuidados de saúde primários nos países desenvolvidos, não se traduz em melhorias nos *outcomes* em relação ao rastreio apenas com mamografia. Pelo contrário, a sua adição aos programas de rastreio leva a um aumento do dano associado, com um aumento das taxas de referenciação e de falsos positivos. Deste modo, recomenda-se que o Exame Clínico da Mama não seja realizado como método de rastreio em países em que o rastreio por mamografia esteja disponível.

No entanto, em países onde o exame clínico da mama é o único método disponível de rastreio, este tem uma boa aceitação por parte das mulheres, e a evidência mostra que é eficaz na deteção precoce e *downstaging* do cancro da mama. No entanto, está por comprovar se esta alteração no estágio se traduz numa melhoria da mortalidade e morbilidade, e qual o dano associado à intervenção, pelo que continua a ser necessário esperar pelos resultados de follow-up dos ensaios em curso para retirar conclusões sobre a sua eficácia como método de rastreio de cancro da mama.

Referências Bibliográficas:

1. Ferlay, J., Shin, H.-R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer*, 127(12), 2893–2917. <http://doi.org/10.1002/ijc.25516>
2. Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J. W. W., Comber, H., ... Bray, F. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*, 49(6), 1374–1403. <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>
3. Miranda, N., Nogueira, P., Silva, A., Rosa, M., Alves, M., Afonso, D., ... Oliveira, A. (2013). Portugal - Doenças oncológicas em números. *Direção geral da Saúde*. <http://doi.org/2183-0746>
4. Anderson, B. O., Yip, C.-H., Smith, R. A., Shyyan, R., Sener, S. F., Eniu, A., ... Harford, J. (2008). Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries. *Cancer*, 113(S8), 2221–2243. <http://doi.org/10.1002/cncr.23844>
5. Jatoi, I. (2003). Screening clinical breast examination. *The Surgical clinics of North America*, 83(4), 789–801. [http://doi.org/10.1016/S0039-6109\(03\)00028-8](http://doi.org/10.1016/S0039-6109(03)00028-8)
6. Nelson, A. L. (2013). Controversies regarding mammography, breast self-examination, and clinical breast examination. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 40(3), 413–427. <http://doi.org/10.1016/j.ogc.2013.05.001>
7. Miller, A. B., & Baines, C. J. (2011). The role of clinical breast examination and breast self-examination. *Preventive medicine*, 53(3), 118–20. <http://doi.org/10.1016/j.ypmed.2011.05.001>
8. U.S. Preventive Services Task Force. (2009). Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*, 151(10), 716–26, W-236. <http://doi.org/10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00008>

9. Tonelli, M., Connor Gorber, S., Joffres, M., Dickinson, J., Singh, H., Lewin, G., ... Liu, Y. Y. (2011). Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 183(17), 1991–2001. <http://doi.org/10.1503/cmaj.110334>
10. The Royal Australian College of General Practitioners. (2012). *Guidelines for preventive activities in general practice. Australian family physician*. Obtido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11706616>
11. Oeffinger, K. C., Fontham, E. T. H., Etzioni, R., Herzig, A., Michaelson, J. S., Shih, Y.-C. T., ... Wender, R. (2015). Breast Cancer Screening for Women at Average Risk. *Jama*, 314(15), 1599. <http://doi.org/10.1001/jama.2015.12783>
12. Smith, R. A., Saslow, D., Andrews Sawyer, K., Burke, W., Costanza, M. E., Evans, W. P., ... Sener, S. (2003). American Cancer Society Guidelines for breast cancer screening: Update 2003. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians*, 53(8), 141–169. <http://doi.org/10.3322/canjclin.53.3.141>
13. The American College of Obstetricians and Gynecologists. (2011). Practice bulletin no. 122: Breast cancer screening. *Obstetrics and gynecology*, 118(2 Pt 1), 372–82. <http://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31822c98e5>
14. Shapiro, S. (1997). Periodic Screening for Breast Cancer : The HIP Randomized Controlled Trial. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, (22), 27–30.
15. Alexander, F. E., Anderson, T. J., Brown, H. K., Forrest, a P., Hepburn, W., Kirkpatrick, a E., ... Smith, a. (1999). 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast- cancer screening. *Lancet*, 353(9168), 1903–1908. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07413-3](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07413-3)
16. Miller, A. B., Wall, C., Baines, C. J., Sun, P., To, T., & Narod, S. a. (2014). Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 348(February), g366. <http://doi.org/10.1136/bmj.g366>

17. Bobo, J. K. (2000). Findings From 752 081 Clinical Breast Examinations Reported to a National Screening Program From 1995 Through 1998. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(12), 971–976. <http://doi.org/10.1093/jnci/92.12.971>
18. Bancej, C., Decker, K., Chiarelli, a, Harrison, M., Turner, D., & Brisson, J. (2003). Contribution of clinical breast examination to mammography screening in the early detection of breast cancer. *Journal of medical screening*, 10(1), 16–21. <http://doi.org/10.1258/096914103321610761>
19. Oestreicher, N., Lehman, C. D., Seger, D. J., Buist, D. S. M., & White, E. (2005). The incremental contribution of clinical breast examination to invasive cancer detection in a mammography screening program. *AJR. American journal of roentgenology*. <http://doi.org/10.2214/ajr.184.2.01840428>
20. Chiarelli, A. M., Majpruz, V., Brown, P., Thériault, M., Shumak, R., & Mai, V. (2009). The contribution of clinical breast examination to the accuracy of breast screening. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(18), 1236–1243. <http://doi.org/10.1093/jnci/djp241>
21. Hamashima, C., Ohta, K., Kasahara, Y., Katayama, T., Nakayama, T., Honjo, S., & Ohnuki, K. (2015). A meta-analysis of mammographic screening with and without clinical breast examination. *Cancer Science*, 106(7), 812–818. <http://doi.org/10.1111/cas.12693>
22. Andersson, I., & Janzon, L. (1997). Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmö Mammographic Screening Program. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, (22), 63–7. Obtido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9709278>
23. Tabar, L., Vitak, B., Chen, T. H.-H., Yen, A. M.-F., Cohen, A., Tot, T., ... Duffy, S. W. (2011). Swedish Two-County Trial: Impact of Mammographic Screening on Breast Cancer Mortality during 3 Decades. *Radiology*. <http://doi.org/10.1148/radiol.11110469>
24. Frisell, J., Lidbrink, E., Hellström, L., & Rutqvist, L. E. (1997). Followup after 11 years--update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast cancer research and treatment*, 45(3), 263–70. Obtido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9386870>

25. Bjurstam, N., Björneld, L., Warwick, J., Sala, E., Duffy, S. W., Nyström, L., ... Wahlin, T. (2003). The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer*, 97(10), 2387–96. <http://doi.org/10.1002/cncr.11361>
26. Moss, S. M., Cuckle, H., Evans, A., Johns, L., Waller, M., & Bobrow, L. (2006). Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 368(9552), 2053–60. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69834-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69834-6)
27. Sankaranarayanan, R., Black, R. J., Swaminathan, R., & Parkin, D. M. (1998). An overview of cancer survival in developing countries. *IARC scientific publications*, (145), 135–73. Obtido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10194635>
28. Jemal, A., Center, M. M., DeSantis, C., & Ward, E. M. (2010). Global Patterns of Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 19(8), 1893–1907. <http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0437>
29. Boulos, S., Gadallah, M., Neguib, S., Essam, E., Youssef, A., Costa, a., ... Miller, a. B. (2005). Breast screening in the emerging world: High prevalence of breast cancer in Cairo. *Breast*, 14(5), 340–346. <http://doi.org/10.1016/j.breast.2005.07.002>
30. Miller, A. B. (2008). Practical Applications for Clinical Breast Examination (CBE) and Breast Self-Examination (BSE) in Screening and Early Detection of Breast Cancer. *Breast care (Basel, Switzerland)*, 3(1), 17–20. <http://doi.org/10.1159/000113934>
31. Pisani, P., Parkin, D. M., Ngelangel, C., Esteban, D., Gibson, L., Munson, M., ... Laudico, A. (2006). Outcome of screening by clinical examination of the breast in a trial in the Philippines. *International Journal of Cancer*, 118(1), 149–154. <http://doi.org/10.1002/ijc.21343>
32. Mittra, I., Mishra, G. a., Singh, S., Aranke, S., Notani, P., Badwe, R., ... Shastri, S. S. (2010). A cluster randomized, controlled trial of breast and cervix cancer screening in Mumbai, India: Methodology and interim results after three rounds of screening. *International Journal of Cancer*, 126, 976–984. <http://doi.org/10.1002/ijc.24840>

33. Sankaranarayanan, R., Ramadas, K., Thara, S., Muwonge, R., Prabhakar, J., Augustine, P., ... Mathew, B. S. (2011). Clinical breast examination: Preliminary results from a cluster randomized controlled trial in India. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(19), 1476–1480. <http://doi.org/10.1093/jnci/djr304>
34. Hassan, L. M., Mahmoud, N., Miller, A. B., Iraj, H., Mohsen, M., Majid, J., ... Mojgan, M. (2015). Evaluation of effect of self-examination and physical examination on breast cancer. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 24(4), 487–90. <http://doi.org/10.1016/j.breast.2015.04.011>
35. Heleno, B., Thomsen, M. F., Rodrigues, D. S., Jorgensen, K. J., & Brodersen, J. (2013). Quantification of harms in cancer screening trials: literature review. *BMJ*, 347(sep16 1), f5334–f5334. <http://doi.org/10.1136/bmj.f5334>
36. Gøtzsche, P. C., & Jørgensen, K. J. (2013). Screening for breast cancer with mammography. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6, CD001877. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD001877.pub5>
37. OCEBM Levels of Evidence Working Group. (2011). The Oxford Levels of Evidence 2. Obtido 7 de Janeiro de 2016, de <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

Anexos

Anexo 1 - Lista de resumo dos estudos incluídos

	Resumo	Tipo	Nível Evidência ³⁷
HIP¹⁴	Primeiro RCT de rastreio de cancro da mama (Mamografia + CBE). Redução de mortalidade em 25% após 18 anos	<i>RCT</i>	2
Edinburgh¹⁵	Rastreio por mamografia e CBE vs controlo sem intervenção. Ao fim de 14 anos o grupo de rastreio revelou uma redução da mortalidade ajustada de cerca de 29%.	<i>RCT</i>	2
CNBSS¹⁶	Rastreio por Mamografia + CBE vs apenas CBE ou cuidados habituais. Após 25 anos não houve diferenças na mortalidade	<i>RCT</i>	2
Bobo¹⁷	Cohort retrospectivo de mulheres que fizeram rastreio por CBE. Sensibilidade 58,8%, especificidade 93,4%.	<i>Cohort retrospectivo</i>	4
Bancej et al¹⁸	Cohort retrospectivo de mulheres que fizeram rastreio por CBE e mamografia. CBE aumenta 2-6% a deteção de tumores invasivos pequenos, aumento de 40-50% da taxa de referenciação.	<i>Cohort retrospectivo</i>	4
Oestreich et al¹⁹	Cohort de mulheres rastreadas com CBE e mamografia. Aumento da sensibilidade com a adição de CBE, de 78% para 82%, com aumento na deteção de tumores invasivos em 4%. Diminuição de 1-3% na especificidade, e diminuição de 8-35% no valor preditivo positivo.	<i>Cohort</i>	3
Chiarelli et al²⁰	Cohort de mulheres rastreadas com CBE e mamografia ou apenas mamografia. Aumento da sensibilidade, taxas de referenciação e falsos positivos com adição de CBE.	<i>Cohort</i>	3
Hamashima et al²¹	Revisão sistemática com meta-análise de RCT de rastreio por mamografia com CBE vs apenas mamografia. RR e NNI do rastreio por mamografia é inferior ao rastreio por mamografia e CBE	<i>RS-MA</i>	1
CBST²⁹	RCT de rastreio por CBE vs educação para a saúde. Houve boa aceitação por parte das mulheres, e foi conseguido downstaging dos tumores detetados.	<i>RCT</i>	2
Pisani et al³¹	RCT de rastreio por CBE vs educação para a saúde. Má aceitação, com baixas taxas de adesão ao follow-up. Foi descontinuado.	<i>RCT</i>	2
Mittra et al³²	RCT de rastreio por CBE vs educação para a saúde. Foi conseguido downstaging dos tumores detetados, no entanto, não houve diferenças estatisticamente significativas na mortalidade.	<i>RCT</i>	2
Sankaranarayanan et al³³	RCT de rastreio por CBE vs controlo sem intervenção. Sensibilidade de 51,7%, especificidade de 94,3%, uma taxa de falsos positivos de 5,7% e um valor preditivo positivo de 1%. Downstaging dos tumores detectados em relação ao controlo.	<i>RCT</i>	2
Hassan et al³⁴	RCT de rastreio por CBE e BSE vs controlo sem intervenção. Aumento da deteção de tumores no grupo de rastreio, com sensibilidade de 54% e especificidade 94%.	<i>RCT</i>	2
Gotzsche et al³⁶	Meta-análise de RCT de rastreio de cancro da mama por mamografia. O grupo de ensaios com aleatorização adequada não mostrou redução de mortalidade por cancro da mama estatisticamente significativa ao fim de 13 anos.	<i>RS-MA</i>	1